

Цифровая патология в России: опыт и перспективы

А.И. Ремез, А.С. Журавлев, А.О. Фаттахов, В.А. Павлова

ООО «ЮНИМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Цифровая патология — это новый этап в развитии патологической анатомии, появившийся на стыке классической микроскопии и высоких технологий, позволяющих создавать цифровые гистологические препараты (Whole Slide Image) и передавать их при помощи сети Интернет для проведения консультаций. В связи с отсутствием интуитивно понятных пользовательских интерфейсов для работы с цифровыми патологоанатомическими изображениями компания UNIM разработала собственный программный продукт на базе SAAS-платформы (software as a service). Это платформа для дистанционного анализа оцифрованных гистологических препаратов. Платформа уже внедрена в некоторых лабораториях России, США, Европы. В данной отрасли находят широкое применение методы машинного обучения (Machine Learning (ML)). ML — это класс алгоритмов, способных настраивать свои внутренние параметры для решения конкретных задач (процесс обучения): решения локальных задач (например, подсчет экспрессии биомаркеров) и создания систем, заменяющих врача на морфологическом этапе диагностики (машинное зрение). В данной обзорной статье описаны общие принципы цифровой патологии, доступные в России современные ресурсы, а также возможные направления развития данной технологии с использованием обучения нейросетей.

Ключевые слова: патологическая анатомия, патология, цифровая патология, SAAS-платформа, машинное обучение, большие данные, распознавание изображений.

Для цитирования: Ремез А.И., Журавлев А.С., Фаттахов А.О., Павлова В.А. Цифровая патология в России: опыт и перспективы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 19–21.

ABSTRACT

Digital pathology in Russia: experience and perspectives

A.I. Remez, A.S. Zhuravlev, A.O. Fattakhov, V.A. Pavlova

UNIM, Moscow

Digital pathology is a new stage in development of pathological anatomy, which appeared at the junction of classical microscopy and high technologies, allowing creation of digital histological preparations (Whole Slide Image) and transferring them via the Internet for consultations. Due to a lack of intuitive user interfaces for working with digital pathoanatomical images, UNIM has developed its own software product based on a SAAS platform (software as a service). It is the platform for remote analysis of the digitized histological preparations. The platform has already been implemented in some laboratories in Russia, the United States, and Europe. Machine learning techniques (ML) are widely used in this direction. ML is a class of algorithms that can customize their internal parameters for solving specific problems (learning process): solving local problems (for example, counting biomarkers expression) and creating replacement physician systems at a morphological stage of diagnosis (machine vision). This review article describes general principles of digital pathology, available in Russia modern resources, as well as possible directions for development of this technology using a training of neural networks.

Key words: pathological anatomy, pathology, digital pathology, SAAS platform, machine learning, big data, image recognition.

For citation: Remez A.I., Zhuravlev A.S., Fattakhov A.O., Pavlova V.A. Digital pathology in Russia: experience and perspectives // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 19–21.

ВВЕДЕНИЕ

Патологическая анатомия — раздел медицинской науки, занимающийся как осуществлением посмертных исследований, так и прижизненной диагностикой, причем последняя занимает, вопреки общественному мнению, более 90% рабочего времени врача-патологоанатома [1]. Трудно переоценить значимость прижизненной патанатомической диагностики, учитывая, что она часто является решающим фактором при принятии решения об окончательном диагнозе и соответствующей стратегии лечения. В онкологической диагностике, в частности, морфологический диагноз включает в себя не только принятие решения о злокачественности или доброкачественности процесса, точное типирование опухоли, но и, зачастую, определение потенциальной эффективности современных таргетных препаратов.

Несмотря на важность, патологическая анатомия сегодня испытывает большую нехватку специалистов. По разным оценкам, в среднем в странах ЕС вакантны порядка 20–30% позиций врача-патологоанатома, в США — около 20–25% [2], в России нехватка специалистов может достигать 45% [3].

Положение патоморфологических служб как в России, так и за рубежом также осложняется тем, что для качественной диагностики важно соблюдение принципов субспециализации [4] и коллегиальности [5]. В настоящее время большинство клиницистов-онкологов имеют субспециализацию и требуют от патолога углубленной и полной информации в каждом случае злокачественного новообразования. Патолог общего профиля просто не может обеспечить соответствующего клинициста необходимыми данными.

В настоящее время практика получения «второго мнения» от узкоспециализированного врача-патологоанатома значительно упрощена путем внедрения телепатологии. Пересмотр случаев с применением цифровой диагностики и привлечением субспециализированных патологов позволяет полностью изменить первичный диагноз патологов широкого профиля в 50,8–53,3% случаев, что ведет к последующему изменению плана лечения и прогноза заболевания [6, 7]. Причиной такой высокой частоты диагностических расхождений в окончательном диагнозе является отсутствие знаний о редких или необычных опухолях у патологоанатомов широкого профиля [8]. Исследование ошибок в диагностике опухолей мягких тканей показало, что в 6% случаев патолог ошибочно определяет доброкачественный процесс как злокачественный или наоборот — определяет, например, шванному как лейомиосаркому, а лейомиосаркому как реактивные изменения [9]. Почти все расхождения имели место в связи с различиями в интерпретации опухоли между патологами общей практики и патологами, являющимися участниками мультидисциплинарной команды по изучению сарком.

По нашим неопубликованным данным, при анализе 556 консультационных случаев из архива нашей референсной лаборатории корректировке по клинически значимым параметрам подверглись 82% диагнозов, причем 14% из них получили критическую корректировку — не подтвердился злокачественный процесс или доброкачественный процесс оказался злокачественным. Наибольший процент расхождений в диагностике коснулся опухолей лимфоидной ткани, предстательной железы, мягких тканей и костей.

Таким образом, на настоящем этапе развития патологоанатомической службы в России одной из самых масштабных проблем является отсутствие достаточного количества узкоспециализированных патологов, что негативно сказывается на диагностическом и лечебном процессе. Это особенно актуально для патологоанатомических отделений, расположенных вне крупных городов, где возможность отправить материал пациента для консультации в специализированную онкологическую клинику недоступна.

СИСТЕМА ТЕЛЕПАТОЛОГИИ, SAAS-ПЛАТФОРМА

Одним из вариантов решения описанной проблемы является создание системы телепатологии — перевода морфологических исследований из физического в цифровой формат с последующей быстрой и качественной передачей полученных цифровых гистологических препаратов специалистам.

В практическом смысле цифровая патология существует и развивается уже почти 50 лет. Впервые черно-белые фотографии микропрепаратов были дистанционно переданы в Бостоне (США) в 1968 г. [10]. Затем фотографии стали делать цветными, повышали их качество и пробовали новые средства передачи изображений; диагностический процесс, происходящий под микроскопом, стали снимать на видеокамеру и т. д. Однако эти методы не были внедрены в клиническую практику ввиду недостаточного для точной диагностики качества получаемых изображений и невозможности сфотографировать весь гистологический препарат целиком при разных увеличениях микроскопа.

В 1999–2000 гг. появилась технология создания изображения всего гистологического препарата (whole slide imaging (WSI)) при помощи специальных гистологических сканеров, что открыло эпоху цифровой микроскопии, ре-

шающей проблему низкого качества получаемых снимков [11]. Технология WSI — своеобразный аналог технологии Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), которая является широко распространенным стандартом анализа изображений в радиологии [12].

Среди преимуществ WSI-технологии можно выделить:

- ♦ наличие доступа ко всему цифровому слайду (сканируется гистологическое стекло целиком);
- ♦ разрешение изображений, полностью соответствующее возможностям современных микроскопов;
- ♦ основа для разработки и использования дополнительного программного обеспечения с целью управления изображениями и их анализа;
- ♦ создание цифровых архивов гистологических изображений;
- ♦ возможность одновременного просмотра изображений несколькими специалистами.

При описанных выше плюсах WSI-диагностики замедленное внедрение в рутинную практику патолога этой технологии происходит по следующим причинам:

- отсутствие универсальных стандартов для цифровой патологии;
- правовые барьеры;
- высокая стоимость хранения отсканированных гистологических препаратов;
- отсутствие желания работать с WSI со стороны патологов;
- технологические моменты (например, отсутствие интеграции программного обеспечения (ПО) для анализа WSI с лабораторной информационной системой (ЛИС), длительное время сканирования большого количества гистологических препаратов и отсутствие автоматизации процесса);
- отсутствие интуитивно понятных пользовательских интерфейсов для работы с цифровыми изображениями [10, 13].

Для решения последней из перечисленных проблем компания UNIM разработала собственный программный продукт. Это SAAS-платформа (software as a service) — платформа для дистанционного анализа оцифрованных гистологических препаратов. Платформа уже внедрена в некоторых лабораториях России, США, Европы.

Сегодня WSI-технологии широко применяются в образовательных и научно-исследовательских целях как в России, так и за рубежом [14]. Создание и развитие дистанционных образовательных проектов, которые позволяли бы врачам повышать свою квалификацию, развиваться в профессии без отрыва от работы, являются одними из главных направлений деятельности компаний — разработчиков ПО для телемедицины. В 2015 г. на базе платформы был проведен первый диагностический онлайн-конкурс «Окончательный диагноз» (Final diagnosis), в котором приняли участие более 250 патологов из разных городов России, а также Израиля, Казахстана, Белоруссии и Украины. Патологам было предложено установить диагнозы в 14 сложных случаях самых разных нозологий (опухоли костей, мягких тканей, женской половой системы, центральной нервной системы и др.). Конкурсные случаи были предоставлены и верифицированы врачами-патологоанатомами из Италии (Болонский университет) и Чехии (Biopticka Laborator s. r.o.). На базе этой платформы запущены регулярные образовательные проекты для врачей-патологов Pathology Puzzles, а также созданный совместно с RUSSCO междисциплинарный проект

Oncology Puzzles для патологов, онкологов и специалистов лучевой диагностики. В рамках Pathology Puzzles участникам предлагается не только поставить диагноз, но и полностью пояснить диагностическую стратегию. Модераторы раундов — узкоспециализированные патологи, которые предоставляют для диагностики гистологические препараты опухоли именно из своей области компетенции и помогают участникам выстроить путь к правильному диагнозу. Благодаря такому подходу врачи-патологоанатомы широкого профиля получают возможность:

- ознакомиться с редко встречающимися в их практике нозологиями;
- оценить различие дифференциальных подходов в зависимости от изучаемой области;
- задать вопросы по диагностическому пути патологам из специализированных центров и лабораторий.

На данный момент данная платформа нашей фирмы доступна в Интернете для любого патолога, онколога и врачей других профилей.

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ, МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Следующим этапом развития цифровой патологии в России является внедрение системы поддержки принятия решений для врача-патологоанатома. Такие системы будут базироваться на обучении нейронных сетей распознавать микроскопическую картину опухоли и предоставлять патологу несколько возможных нозологий для дифференциальной диагностики. В настоящее время есть некоторые затруднения с возможностью обучения нейронных сетей на базе WSI, связанные с большим размером отсканированных изображений (иногда до 10 гигабайт) и необходимостью предоставления большого количества изображений с одной нозологией [15]. Более простые пути обучения с применением фрагментов отсканированных изображений уже показали впечатляющие результаты, например, точность нейросети при распознавании гистологического типа немелкоклеточного рака легкого аналогична точности группы экспертов патологов в области патологии легких [16].

Существует два основных прикладных направления в анализе гистологических изображений:

1. Решение локальных задач, таких как подсчет экспрессии отдельных иммуногистохимических маркеров.
2. Создание систем, способных заменить врача на морфологическом этапе диагностики, устанавливая точный диагноз за счет компьютерного зрения.

В обоих направлениях находят широкое применение методы машинного обучения (Machine Learning (ML)). ML — это класс алгоритмов, способных настраивать свои внутренние параметры для решения конкретной задачи (процесс обучения).

Поскольку значительная часть работы по анализу патологии связана с обработкой гистологических снимков, естественно использование глубокого обучения (Deep Learning (DL)). DL — это подраздел машинного обучения, показывающий state-of-the-art результаты на многих задачах, в т. ч. на сегментации и классификации изображений.

Применительно к патологической анатомии в целом ряде задач бывает полезно сегментировать ткань на опухолевую и здоровую, а клетки — на положительно и отрицательно среагировавшие. Сегментация — это предсказание по входному изображению интересующей маски. Такая процедура позволяет подсчитать некоторые полез-

ные для патолога признаки, например, долю клеток, находящихся в процессе митоза, площадь опухолевой ткани на срезе и т. д. Кроме того, современные архитектуры сверточных нейронных сетей дают возможность не только классифицировать ткань на опухолевую и здоровую, но и определить тип опухоли.

Неотъемлемой частью диагностики является анализ клинических данных (пола и возраста пациента, истории болезни, проведенного лечения). После предварительной обработки такие данные могут использоваться совместно с гистологическими снимками для более точного определения заболевания. Выявление скрытых закономерностей — одно из основных преимуществ машинного обучения.

Результатом интеграции больших объемов клинических данных, данных цифровой патологии и аналитических возможностей современных компьютеров является появление нового направления в патологической анатомии и медицине — вычислительной патологии (computational pathology) [17]. Данная дисциплина подразумевает:

- анализ электронных данных о пациенте (клинические, лабораторные, радиологические, патологоанатомические);
- обработку полученных данных с выделением значимой информации о пациенте;
- применение математической модели на молекулярном, индивидуальном и популяционном уровне для получения диагноза и предполагаемого прогноза;
- выбор лучшей схемы лечения для конкретного пациента;
- предоставление полученного результата врачу в виде отчета [17].

Такая модель диагностического процесса возможна при широком внедрении в повседневную работу врача цифровых платформ, способных анализировать и накапливать большие объемы данных, что, несомненно, приведет к ускорению коллаборации между клиницистом и патологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цифровая патология является динамично развивающейся новой перспективной областью науки, требующей для своего развития взаимодействия медицинских и технических специалистов. С каждым годом цифровая диагностика в патологической анатомии занимает все более уверенную позицию, начиная с единичных отдаленных консультаций по отсканированным гистологическим препаратам до появления отдельных патологоанатомических лабораторий, в которых диагностика осуществляется только цифровым методом. В настоящее время движение от традиционного способа диагностики к цифровой уже заметно на многих обучающих курсах или профессиональных конференциях, где для демонстрации микроскопической картины опухолей или других патологических состояний используются WSI-препараты. Разработка программных продуктов с применением методов ML для морфологической диагностики также повышает интерес патологов к оцифровке препаратов. Полный переход к цифровой диагностике в патологоанатомических лабораториях — лишь вопрос времени, и область рентгенологии, в которой это уже произошло, является очевидным примером.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>